

# BREVET D'INVENTION

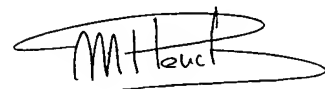
CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 NOV 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75000 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 e W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE <b>14 AVRIL 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0304613</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>14 AVR. 2003</b> PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) FRAV2003-0008			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  Procédé de préparation du 4,10bêta-diacétoxy-2alpha-benzoyloxy-5bêta,20-époxy-1,13alpha-dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropano[g]tax-11-ène			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92 160 ANTONY	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71 N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

**BR2**

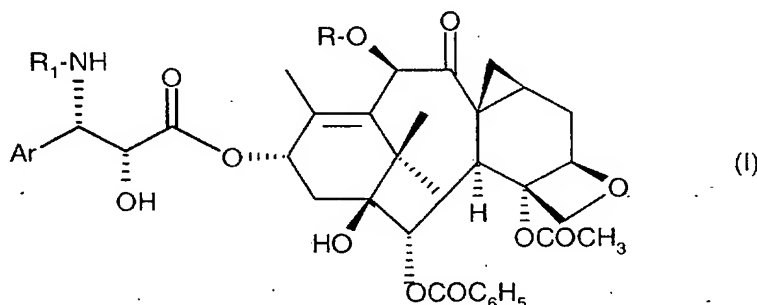
REMISE DES PIÈCES DATE <b>14 AVRIL 2003</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0304613</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	
---	--

DB 540 W / 210502

<b>6 MANDATAIRE</b> <i>(s'il y a lieu)</i>			
Nom		LE PENNEC	
Prénom		Magali	
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		8850	
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92 16 15 ANTONY CEDEX	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 55 71 71 57	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		magali.le-pennec@aventis.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> : AG <input type="text"/>	
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b>		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Antony, le 14 avril 2003		Aventis Pharma S.A. Fondé de/Pouvoir  Magali LE PENNEC	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

PROCEDE DE PREPARATION DU 4,10 $\beta$ -DIACETOXY-2 $\alpha$ -  
BENZOYLOXY-5 $\beta$ ,20-EPOXY-1,13 $\alpha$ -DIHYDROXY-9-OXO-19-  
NORCYCLOPROPA[g]TAX-11-ENE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de  
 5 taxoïdes de formule générale :



Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle (C3-C6) ou  
 10 alkyle (C1-C4),

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente  
 un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone.

De préférence Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par  
 un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore,  
 15 brome, iode) et les radicaux alkyles, alcoxy, alkylthio, cyano, nitro et  
 trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alkyles et les portions alkyles des  
 radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, ou bien Ar représente un radical  
 hétérocyclique aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes,  
 identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre.

20 Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle, thiényl-2 ou -3 ou  
 furyl-2 ou -3.

Plus particulièrement encore, Ar représente un radical phényle éventuel-  
 lement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alkyle  
 (méthyle), alcoxy (méthoxy) ou thiényl-2 ou -3 ou furyl-2 ou -3.

25 D'un intérêt encore plus particulier est le produit de formule générale (I) dans  
 laquelle Ar représente un radical phényle, R<sub>1</sub> représente un radical tert-  
 butoxycarbonyl et R représente un radical acétyle.

Parmi les procédés connus à ce jour pour préparer les composés de formule  
 (I), on peut citer le brevet EP 0 673 372 qui décrit au départ de 10-déacétylbaccatine



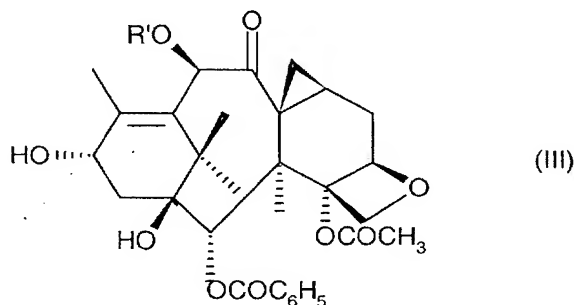
III, un procédé qui consiste dans une première étape à protéger en 7 la 10-déacétylbaccatine III, dans une deuxième étape à procéder à une acétylation en position 10, dans une troisième étape à déprotéger la position 7, dans une quatrième étape à effectuer une trifluorométhanesulfonylation (ou triflation) en position 7 dans une cinquième étape à effectuer une cyclopropylation en position 7-8, puis dans une avant dernière étape à accrocher la chaîne latérale en position 13 et enfin dans une dernière étape à déprotéger la chaîne latérale. L'étape de cyclopropylation en position 7-8 est réalisée en présence soit d'un halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) soit d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) soit d'un sel d'ammonium quaternaire soit enfin d'un phosphate de métal alcalin.

Il est apparu plus tard tel que décrit dans les brevets publiés sous les numéros WO 95/33736, WO 95/33737 et WO 96/32387 que la présence d'azoture ou de d'halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) n'était pas indispensable et qu'un additif tel que que les tamis moléculaires en présence de chlorure de sodium était efficace. Le solvant utilisé dans ces trois demandes de brevet était constitué d'un mélange d'acétonitrile et de tétrahydrofurane.

Il est aussi connu d'après l'article de Johnson, Nidy, Dobrowolski, Gebhard, Qualls, Wicnienski et Kelly paru dans Tetrahedron Letters, Vol.35, No 43, pp 7893-7896, 1994 que le 7-O-triflate pouvait être transformé en 7 $\beta$ , 8 $\beta$ -méthano taxane en présence d'un large excès de gel de silice, l'excès est de 60 fois le poids du dérivé 7-O-triflate ce qui est industriellement inutilisable.

Selon la présente invention le procédé décrit dans les trois brevets précités a été amélioré par l'utilisation de sulfolane.

Le 7 $\beta$ , 8 $\beta$ -méthano taxane de formule générale (III)



25

dans laquelle R' a la même signification que R dans la formule générale (I) ou peut représenter un groupe protecteur de la fonction hydroxyle lorsque dans la formule (I) R = H est obtenu par action de tamis moléculaire sur un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :

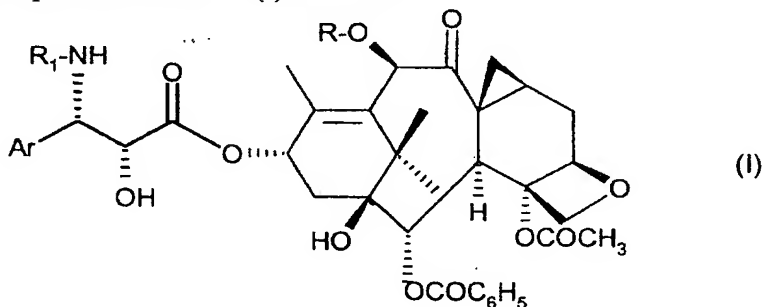
III, un procédé qui consiste dans une première étape à protéger en 7 la 10-déacétylbaccatine III, dans une deuxième étape à procéder à une acétylation en position 10, dans une troisième étape à déprotéger la position 7, dans une quatrième étape à effectuer une trifluorométhanésulfonylation (ou triflation) en position 7 dans une cinquième étape à effectuer une cyclopropylation en position 7-8, puis dans une avant dernière étape à accrocher la chaîne latérale en position 13 et enfin dans une dernière étape à déprotéger la chaîne latérale. L'étape de cyclopropylation en position 7-8 est réalisée en présence soit d'un halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) soit d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) soit d'un sel d'ammonium quaternaire soit enfin d'un phosphate de métal alcalin.

Il est apparu plus tard tel que décrit dans les brevets publiés sous les numéros WO 95/33736, WO 95/33737 et WO 96/32387 que la présence d'azoture ou de d'halogénure de métal alcalin (iodure de sodium, fluorure de potassium) n'était pas indispensable et qu'un additif tel que que les tamis moléculaires en présence de chlorure de sodium était efficace. Le solvant utilisé dans ces trois demandes de brevet était constitué d'un mélange d'acétonitrile et de tétrahydrofurane.

Il est aussi connu d'après l'article de Johnson, Nidy, Dobrowolski, Gebhard, Qualls, Wicnienski et Kelly paru dans Tetrahedron Letters, Vol.35, No 43, pp 7893-7896, 1994 que le 7-O-triflate pouvait être transformé en 7 $\beta$ , 8 $\beta$ -méthano-taxane en présence d'un large excès de gel de silice, l'excès est de 60 fois le poids du dérivé 7-O-triflate ce qui est industriellement inutilisable.

Selon la présente invention le procédé décrit dans les trois brevets précités a été amélioré par l'utilisation de sulfolane.

Le composé de formule (I) suivante :



25

dans laquelle

Ar représente un radical aryle,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,

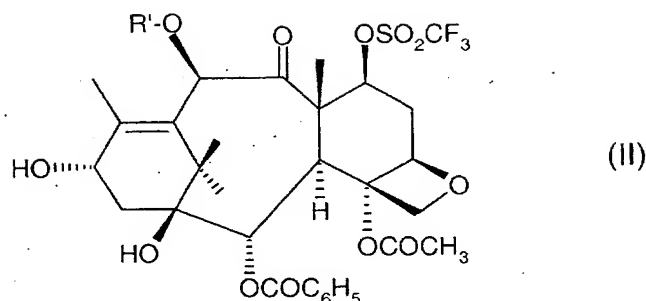
R1 représente un radical benzoyle ou un radical R2-O-CO- dans lequel R2 représente

30

un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone est préparé par



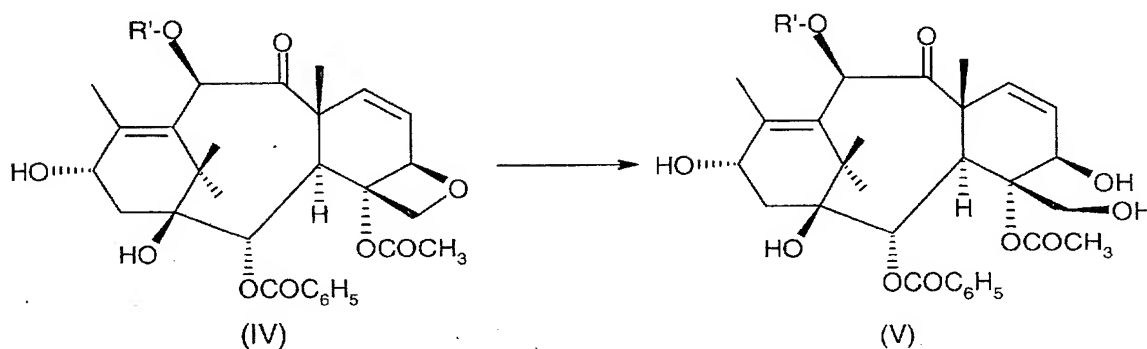
3



dans laquelle R' est défini comme précédemment, la réaction ayant lieu dans le sulfolane

Le produit de formule générale (I) sera ensuite obtenu par condensation d'un précurseur de la chaîne latérale sur le dérivé de formule (III) selon des procédés connus de l'homme de l'art.

De façon tout à fait préférentielle la réaction de cyclopropylation est effectuée dans le sulfolane contenant entre 2 et 5 % en poids d'eau. La présence d'eau permet la transformation du dérivé de formule (IV) ci-après produit secondaire réalisé lors de la cyclopropanation en dérivé de formule (V), la séparation du dérivé de formules (III) et du dérivé de formule (IV) est difficile, alors que la séparation du dérivé de formule (V) du dérivé de formule (III) est plus facile

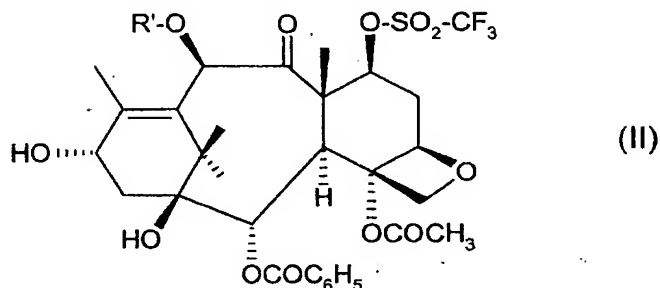


Pour une meilleure mise en œuvre de l'invention on préfère travailler avec une quantité d'eau d'environ 4 % en poids par rapport au sulfolane. La température réactionnelle est notamment comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

On ajoute de préférence 25 à 100 % en poids de tamis moléculaire par rapport au substrat. En ce qui concernent les conditions réactionnelles on opère généralement entre 20°C et la température d'ébullition du solvant pendant une à plusieurs heures.

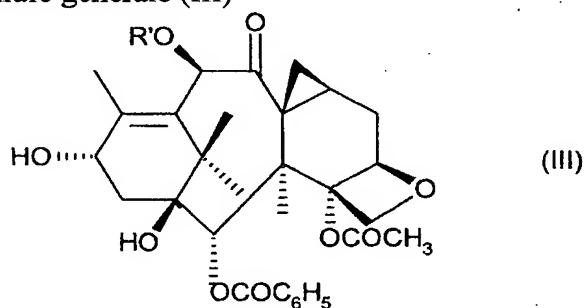


un procédé consistant à mettre en contact le composé de formule (II)



5 dans lequel R' est un groupe protecteur de la fonction hydroxyle lorsque dans la formule (I) R représente l'hydrogène ou un des groupes cités pour R avec une base faible choisie parmi les tamis moléculaires puis successivement ou préalablement à condenser un précurseur de la chaîne latérale et enfin à déprotéger les fonctions hydroxyles éventuellement protégées caractérisée en ce que la réaction de cyclopropanation a lieu dans le sulfolane.

La présente invention concerne aussi un procédé de préparation d'un  
10 intermédiaire de formule générale (III)



dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (II) ci-dessus par mise en contact du dérivé de formule générale (II) avec un tamis moléculaire caractérisé en ce que le procédé est mis en œuvre dans le sulfolane.

De façon tout à fait préférentielle la réaction de cyclopropylation est effectuée dans le sulfolane contenant entre 2 et 5 % en poids d'eau. La présence d'eau permet la transformation du dérivé de formule (IV) ci-après produit secondaire réalisé lors de la cyclopropanation en dérivé de formule (V), la séparation du dérivé de formules (III) et du dérivé de formule (IV) est difficile, alors que la séparation du dérivé de formule (V) du dérivé de formule (III) est plus facile



Selon un meilleur procédé de mise en œuvre de l'invention, on utilisera le sulfolane hydraté (environ 4 % d'eau en poids) comme solvant de réaction en présence de 100 % en poids de tamis moléculaire 4 Å en poudre activé par rapport au substrat. Dans ce cas, la réaction sera réalisée à une température voisine de 60°C jusqu'à transformation complète du substrat.

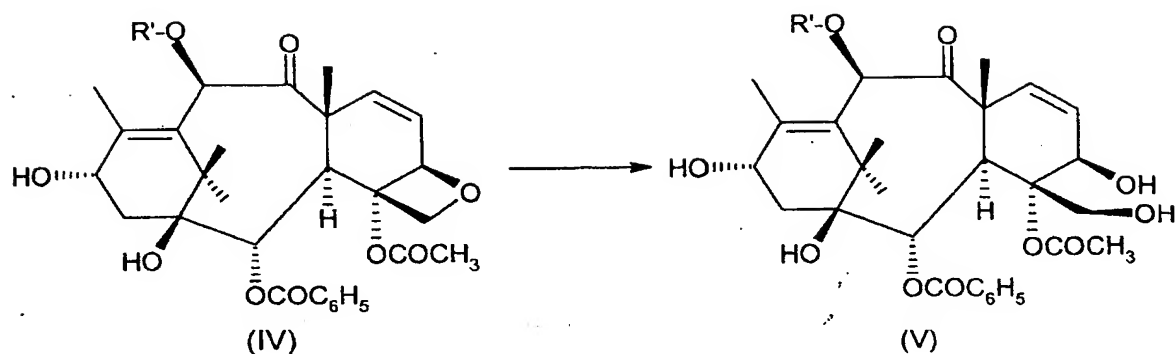
Le produit de formule (II) dans laquelle R' représente un groupe protecteur de la fonction hydroxyle ou un radical acétyle, alcoxyacéthyle ou alcoyle peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le chlorure sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III protégée sur sa position 10 par un groupe protecteur tel que notamment le trichloroethoxycarbonyle.

Généralement, la réaction d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Selon un meilleur procédé de mise en œuvre de l'invention où on prépare un des composés préférés de formule (III) où R représente un groupe acétyle à partir du composé de formule (II) où R a la même signification après réaction du composé de formule (II) avec le tamis moléculaire :

- on isole le produit brut par une série de traitements tels que l'addition éventuelle d'un solvant tel que l'acétate d'éthyle, l'élimination des insolubles par filtration, la concentration du milieu réactionnel, puis la cristallisation par ajout de solvants insolubilisant tels que choisis notamment parmi l'eau, le toluène.
- puis soit on purifie le produit brut par recristallisation dans un solvant ou mélange de solvant tel que le méthanol, le méthanol en mélange avec le diisopropyléther ou le toluène, le sulfolane en mélange avec le toluène, ou le chlorure de méthylène en mélange avec le diisopropyléther, ou l'acétate d'éthyle en mélange avec le diisopropyléther.
- soit on purifie le produit brut par chromatographie sur gel de silice en éluant avec le chlorure de méthylène en mélange avec l'acétate d'éthyle, le méthanol ou l'acétonitrile.

De préférence, le milieu sera traité par ajout d'acétate d'éthyle, filtration du tamis moléculaire, concentration sous pression réduite et précipitation par ajout d'eau avec ensemencement.



Pour une meilleure mise en œuvre de l'invention on préfère travailler avec une quantité d'eau d'environ 4 % en poids par rapport au sulfolane. La température réactionnelle est notamment comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

On ajoute de préférence 25 à 100 % en poids de tamis moléculaire par rapport au substrat. En ce qui concernent les conditions réactionnelles on opère généralement entre 20°C et la température d'ébullition du solvant pendant une à 10 plusieurs heures.

Selon un meilleur procédé de mise en œuvre de l'invention, on utilisera le sulfolane hydraté (environ 4 % d'eau en poids) comme solvant de réaction en présence de 100 % en poids de tamis moléculaire 4 Å en poudre activé par rapport au substrat. Dans ce cas, la réaction sera réalisée à une température voisine de 60°C jusqu'à transformation complète du substrat.

Le produit de formule (II) dans laquelle R' représente un groupe protecteur de la fonction hydroxyle ou un radical acétyle, alcoxyacéthyle ou alcoyle peut être obtenu par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le chlorure sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III protégée sur sa position 10 par un groupe protecteur tel que notamment le trichloroethoxycarbonyle.

Généralement, la réaction d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Selon un meilleur procédé de mise en œuvre de l'invention où on prépare un des composés préférés de formule (III) où R représente un groupe acétyle à partir du

De préférence, le produit brut sera purifiée par cristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyléther avec un ratio compris entre 50/50 v/v et 10/90 v/v.

Le produit de formule (III) obtenu est ensuite ou préalablement condensé selon des méthodes connues de l'homme de l'art avec un précurseur de la chaîne latérale choisi parmi la  $\beta$ -phénylisosérine protégée en position 2' tels que décrit dans le brevet EP 336 840, les oxazolidines tels que notamment décrites dans les brevets EP 595 370, EP 663 906, EP 663 907, EP 663 908, EP 666 857, EP 669 915 ou les  $\beta$ -lactames tels que notamment décrits dans les brevets suivants EP 400 971 ;  
US 5,254,580 ; US 5,466,834.

Les exemples suivants illustrent la présente invention, mais ne doivent pas être considérés comme une limitation de l'invention.

#### EXEMPLE 1

Dans un tricol de 50 ml, on charge 2,0 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-7 $\beta$ -trifluorométhylsulfonyloxy-tax-11-ène à 92 % de pureté, 2,02 g de tamis moléculaire 4 Å en poudre activé et 1.0 g de chlorure de sodium dans 14 ml de sulfolane et on chauffe à 60°C pendant environ 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante puis filtré. Les insolubles sont lavés en 3 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques sont rassemblées. La solution de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène (I) ainsi obtenue est dosé par CLHP par rapport à un étalon (1,29 g, rendement de 88 %).

#### Exemples comparatifs avec différents solvants

Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

composé de formule (II) où R a la même signification après réaction du composé de formule (II) avec le tamis moléculaire :

- 5           - on isole le produit brut par une série de traitements tels que l'addition éventuelle d'un solvant tel que l'acétate d'éthyle, l'élimination des insolubles par filtration, la concentration du milieu réactionnel, puis la cristallisation par ajout de solvants insolubilisant tels que choisis notamment parmi l'eau, le toluène.
- 10          - puis soit on purifie le produit brut par recristallisation dans un solvant ou mélange de solvant tel que le méthanol, le méthanol en mélange avec le diisopropyléther ou le toluène, le sulfolane en mélange avec le toluène, ou le chlorure de méthylène en mélange avec le diisopropyléther, ou l'acétate d'éthyle en mélange avec le diisopropyléther.
- 15          - soit on purifie le produit brut par chromatographie sur gel de silice en éluant avec le chlorure de méthylène en mélange avec l'acétate d'éthyle, le méthanol ou l'acétonitrile.

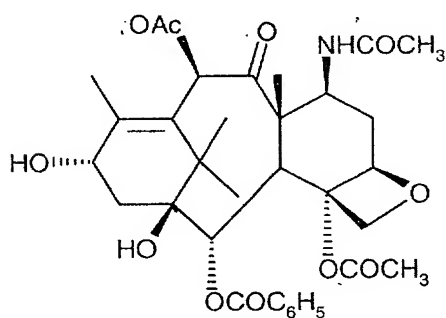
De préférence, le milieu sera traité par ajout d'acétate d'éthyle, filtration du tamis moléculaire, concentration sous pression réduite et précipitation par ajout d'eau avec ensemencement.

20           De préférence, le produit brut sera purifiée par cristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyléther avec un ratio compris entre 50/50 v/v et 10/90 v/v et de préférence égal à 25/75.

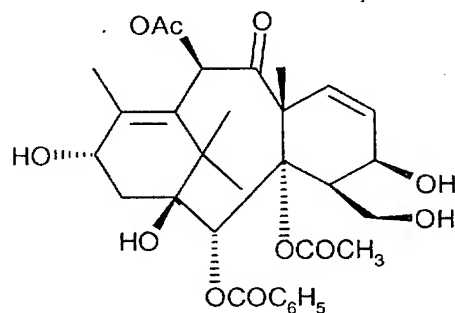
25           Le produit de formule (III) obtenu est ensuite ou préalablement condensé selon des méthodes connues de l'homme de l'art avec un précurseur de la chaîne latérale choisi parmi la  $\beta$ -phénylisosérine protégée en position 2' tels que décrit dans le brevet EP 336 840, les oxazolidines tels que notamment décrites dans les brevets EP 595 370, EP 663 906, EP 663 907, EP 663 908, EP 666 857, EP 669 915 ou les  $\beta$ -lactames tels que notamment décrits dans les brevets suivants EP 400 971 ; US 5,254,580 ; US 5,466,834.

30           Les exemples suivants illustrent la présente invention, mais ne doivent pas être considérés comme une limitation de l'invention.

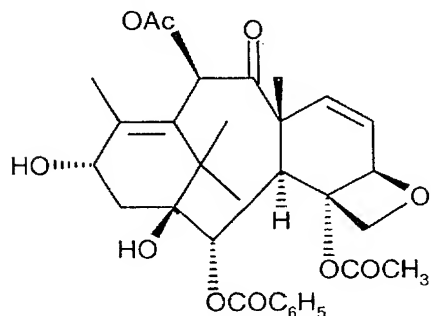
Exemple	Solvant	Conditions	TT	Rendement	Observations
C1	AcCN/THF 10v/1v	15 g, reflux 3 heures	>99 %	69 %	13,5 % acetamido 7,7 % ethylen-1
C2	DMF	0,5 g 40-50°C 7 heures 30	98 %	70 %	16,5 % ethylen-2
C3	NMP	0,5 g 50°C, 3 heures	> 99%	12,6 %	Dégradation
C4	Acétone	3 g reflux 2 heures	> 99 %	-	5,6 % ethylen-1 40 % 7-epi OH



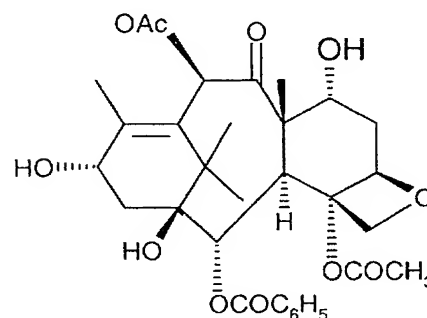
ACETAMIDO



ETHYLEN-1 ou (V)



ETHYLEN-2 ou (IV)



7-epi OH

## EXEMPLE 2

- 5 Dans un tricol 500 ml, on charge 60,0 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy- $\beta$ ,20-  
 époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-7 $\beta$ -trifluorométhylsulfonyloxy-tax-11-ène à 89,8 % de  
 pureté en poids, 60g de tamis moléculaire 4 Angström en poudre activé et 9,6 ml  
 d'eau dans 240 g de sulfolane et on chauffe sous agitation à 60°C pendant environ  
 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à 40°C et on ajoute 200 ml d'acétate  
 10 d'éthyle. La suspension est filtrée sur un lit de Dicalite et l'insoluble est lavé 4 fois

### EXEMPLE 1

Dans un tricol de 50 ml, on charge 2,0 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-7 $\beta$ -trifluorométhylsulfonyloxy-tax-11-ène à 92 % de pureté, 2,02 g de tamis moléculaire 4 Å en poudre activé et 1.0 g de chlorure de sodium dans 14 ml de sulfolane et on chauffe à 60°C pendant environ 4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante puis filtré. Les insolubles sont lavés en 3 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques sont rassemblées. La solution de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène (I) ainsi obtenue est dosé par CLHP par rapport à un étalon (1,29 g, rendement de 88 %).

### Exemples comparatifs avec différents solvants

Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

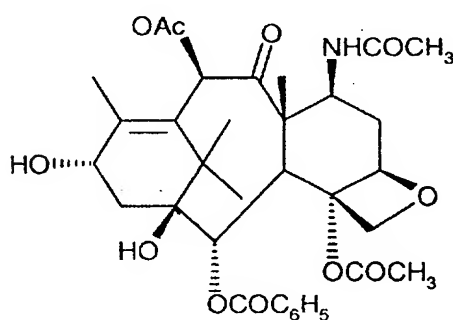
- avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et la solution de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène ainsi obtenue est dosé par CLHP par rapport à un étalon (37,5 g, rendement de 88 %). Une fraction de la solution (152 g) est concentrée sous une pression inférieure à 15 mmHg à 45°C pendant environ 45 minutes et le concentrat obtenu (75,2 g) est mis sous agitation à 40°C. On ajoute en une heure 59,2 ml d'eau déminéralisée à la solution puis on ensemence à 40°C avec 100 mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène. Le milieu est refroidi à température ambiante en 2 heures 30 minutes puis on coule à nouveau en 1 heure 80,3 g d'eau déminéralisée. La suspension est alors refroidie à 0-4°C pendant environ 1 heure 30 minutes. Le produit est filtré, lavé trois fois avec 33 ml d'eau déminéralisée et séché sous pression réduite à 45°C pendant 16 heures. On obtient ainsi 12,65 g de produit brut à 70,8 % de pureté en poids dosée par CLHP (rendement de 83 %).
- 12,5 g de produit brut sont chargés dans un ballon de 100 ml et dissous dans 25 ml de méthanol à 55°C. Le milieu réactionnel est refroidi à 35°C puis ensemencé avec quelques mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène. La suspension est alors refroidie à température ambiante puis à 0-4°C pendant environ 3 heures. Après filtration, le produit est lavé deux fois avec 5 ml de diisopropyléther puis séché sous pression réduite à 45°C pendant 16 heures. On obtient ainsi 7,1 g de produit pur à 97,7 % en poids de pureté dosée par CLHP (rendement de recristallisation de 66 %).

EXEMPLES 3 à 5 On reproduit l'exemple 2 jusqu'au produit brut en ajoutant au sulfolane une quantité d'eau variable

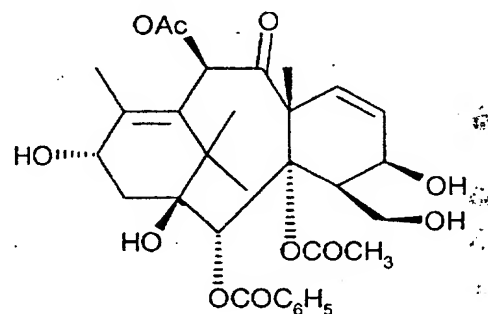
Exemple	Conditions	ETHYLEN-1	ETHYLEN-2
3	tamis 60°C, 4 heures	3,6	5,5
4	tamis 60°C, 4 heures, 1 % eau	6,9	2,4
5	tamis 60°C, 4 heures, 2 % eau	7,9	1,4
2	tamis 60°C, 4 heures, 4 % eau	8,7	0,2



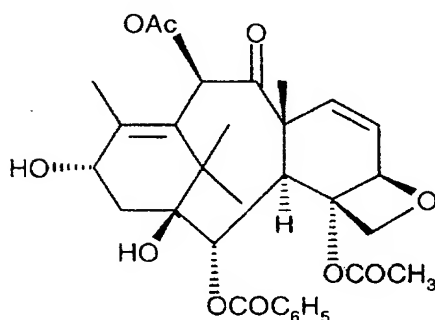
Exemple	Solvant	Conditions	TT	Rendement	Observations
C1	AcCN/THF 10v/1v	15 g, reflux 3 heures	>99 %	69 %	13,5 % acetamido 7,7 % ethylen-1
C2	DMF	0,5 g 40-50°C 7 heures 30	98 %	70 %	16,5 % ethylen-2
C3	NMP	0,5 g 50°C, 3 heures	> 99%	12,6 %	Dégradation
C4	Acétone	3 g reflux 2 heures	> 99 %	-	5,6 % ethylen-1 40 % 7-epi OH



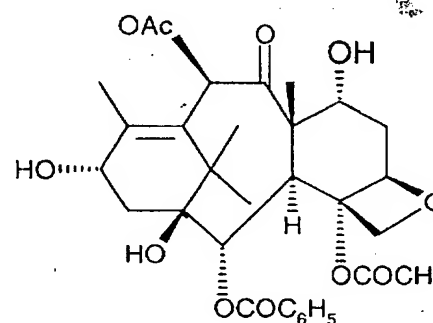
ACETAMIDO



ETHYLEN-1 ou (V)



ETHYLEN-2 ou (IV)



7-epi OH

EXEMPLE 2

- 5 Dans un tricol 500 ml, on charge 60,0 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy- $\beta$ ,20-  
époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-7 $\beta$ -trifluorométhylsulfonyloxy-tax-11-ène à 89,8 % de  
pureté en poids, 60g de tamis moléculaire 4 Angström en poudre activé et 9,6 ml  
d'eau dans 240 g de sulfolane et on chauffe sous agitation à 60°C pendant environ  
4 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à 40°C et on ajoute 200 ml d'acétate  
10 d'éthyle. La suspension est filtrée sur un lit de Dicalite et l'insoluble est lavé 4 fois

L'impureté dénommée ETHYLEN-2 est difficile à séparer de (III) par chromatographie sur silice ou cristallisation, par contre l'impureté dénommée ETHYLEN-1 s'élimine facilement par ces mêmes techniques.

EXEMPLE 6 – Purification par cristallisation dans le méthanol

- 5 Dans un réacteur en verre de 2 litres, on charge 58 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-7 $\beta$ -trifluorométhylsulfonyloxy-tax-11-ène à 92 % de pureté, 58 g de tamis moléculaire 4 Angström en poudre activé et 29 g de chlorure de sodium dans 580 ml d'acétate d'éthyle et on chauffe sous agitation entre 55 et 65°C pendant environ 46 heures. Le milieu réactionnel est
- 10 refroidi à température ambiante et filtré sur un lit de Clarcel et l'insoluble est lavé 2 fois avec 116 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et la solution de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène ainsi obtenue est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (17,4 g dans 290 ml d'eau) puis deux fois avec
- 15 290 ml d'eau. Le milieu réactionnel est concentré jusqu'à un volume d'environ 200 ml sous pression réduite à une température inférieure à 40°C et on ajoute 825 ml de méthanol. Le changement de solvant est effectué par distillation sous pression réduite à une température inférieure à 40°C avec ajout de méthanol (1145 ml au total) puis la solution est refroidie à température ambiante. La cristallisation est amorcée
- 20 avec 0,21 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène puis la suspension est refroidie à 0°C pendant environ 1 heure 30 minutes. La suspension est filtrée et le produit est lavé deux fois avec 116 ml de diisopropyléther. Après séchage à température ambiante jusqu'à poids constant, on obtient 25 g de produit (rendement de 55 %) titrant à 94 % en poids par dosage
- 25 HPLC (> 99 % en normalisation interne de surface)

EXEMPLE 7 - Purification par chromatographie

- 4,9 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène brut à 93,9 % de pureté CLHP (normalisation interne des surfaces) et titrant à 65,5 % en poids sont purifiés par chromatographie avec 250 g de
- 30 gel de silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (v/v : 75/25). Les fractions contenant le produit sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. La solution obtenue (241 g) titre à 1,3 % p/p par dosage en CLHP. La pureté par CLHP est de 99,4 % (rendement de purification de 97 %).

- avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et la solution de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-nor-cyclopropa[g]tax-11-ène ainsi obtenue est dosée par CLHP par rapport à un étalon (37,5 g, rendement de 88 %). Une fraction de la solution (152 g) est concentrée sous
- 5 une pression inférieure à 15 mmHg à 45°C pendant environ 45 minutes et le concentrat obtenu (75,2 g) est mis sous agitation à 40°C. On ajoute en une heure 59,2 ml d'eau déminéralisée à la solution puis on ensemence à 40°C avec 100 mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-nor-cyclopropa[g]tax-11-ène. Le milieu est refroidi à température ambiante en 2 heures
- 10 30 minutes puis on coule à nouveau en 1 heure 80,3 g d'eau déminéralisée. La suspension est alors refroidie à 0-4°C pendant environ 1 heure 30 minutes. Le produit est filtré, lavé trois fois avec 33 ml d'eau déminéralisée et séché sous pression réduite à 45°C pendant 16 heures. On obtient ainsi 12,65 g de produit brut à 70,8 % de pureté en poids dosée par CLHP (rendement de 83 %).
- 15 12,5 g de produit brut sont chargés dans un ballon de 100 ml et dissous dans 25 ml de méthanol à 55°C. Le milieu réactionnel est refroidi à 35°C puis ensemencé avec quelques mg de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-nor-cyclopropa[g]tax-11-ène. La suspension est alors refroidie à température ambiante puis à 0-4°C pendant environ 3 heures. Après filtration, le produit est lavé
- 20 deux fois avec 5 ml de diisopropyléther puis séché sous pression réduite à 45°C pendant 16 heures. On obtient ainsi 7,1 g de produit pur à 97,7 % en poids de pureté dosée par CLHP (rendement de recristallisation de 66 %).

EXEMPLES 3 à 5 On reproduit l'exemple 2 jusqu'au produit brut en ajoutant au sulfolane une quantité d'eau variable

25

Exemple	Conditions	ETHYLEN-1	ETHYLEN-2
3	tamis 60°C, 4 heures	3,6	5,5
4	tamis 60°C, 4 heures, 1 % eau	6,9	2,4
5	tamis 60°C, 4 heures, 2 % eau	7,9	1,4
2	tamis 60°C, 4 heures, 4 % eau	8,7	0,2

EXEMPLE 8 – Purification par cristallisation dans le diisopropyléther (DIPE)

23 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène brut à 91 % de pureté par HPLC et titrant à 77,5 % en poids sont mis en solution dans environ 640 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique obtenue est lavée deux fois avec 255 ml d'eau. La solution est alors concentrée sous pression réduite à environ 30°C jusqu'à un volume résiduel d'environ 74 ml. 222 ml de diisopropyléther sont alors ajoutés à la solution en 4 à 7 heures à température ambiante puis la suspension obtenue est refroidie à 2°C. La suspension est refroidie et le gâteau de produit est lavé avec 36 ml de diisopropyléther. Après séchage sous pression réduite à 25°C, on obtient 17,6g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène purifié à environ 97 % de pureté et titrant à 89,3 % en poids (rendement de 88 %).

On reproduit l'exemple 8 avec différents solvants de recristallisation.

Exemple	Conditions	RR %	ETHYLEN-1 %	ETHYLEN-2 %
8	AcOEt / DIPE 27/75	88	0,3	-
9	MeOH / DIPE 70/30	82	1,7	0,2
10	MeOH / toluène 50/50	47	0,3	0,2
11	AcOEt/ DIPE 50/50	88	0,2	-

L'impureté dénommée ETHYLEN-2 est difficile à séparer de (III) par chromatographie sur silice ou cristallisation, par contre l'impureté dénommée ETHYLEN-1 s'élimine facilement par ces mêmes techniques.

EXEMPLE 6 – Purification par cristallisation dans le méthanol

- 5 Dans un réacteur en verre de 2 litres, on charge 58 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy- $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-7 $\beta$ -trifluorométhylsulfonyloxy-tax-11-ène à 92 % de pureté, 58 g de tamis moléculaire 4 Angström en poudre activé et 29 g de chlorure de sodium dans 580 ml d'acétate d'éthyle et on chauffe sous agitation entre 55 et 65°C pendant environ 46 heures. Le milieu réactionnel est  
10 refroidi à température ambiante et filtré sur un lit de Clarcel et l'insoluble est lavé 2 fois avec 116 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et la solution de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène ainsi obtenue est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (17,4 g dans 290 ml d'eau) puis deux fois avec  
15 290 ml d'eau. Le milieu réactionnel est concentré jusqu'à un volume d'environ 200 ml sous pression réduite à une température inférieure à 40°C et on ajoute 825 ml de méthanol. Le changement de solvant est effectué par distillation sous pression réduite à une température inférieure à 40°C avec ajout de méthanol (1145 ml au total) puis la solution est refroidie à température ambiante. La cristallisation est amorcée  
20 avec 0,21 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène puis la suspension est refroidie à 0°C pendant environ 1 heure 30 minutes. La suspension est filtrée et le produit est lavé deux fois avec 116 ml de diisopropyléther. Après séchage à température ambiante jusqu'à poids constant, on obtient 25 g de produit (rendement de 55 %) titrant à 94 % en poids par dosage  
25 HPLC (> 99 % en normalisation interne de surface)

EXEMPLE 7 - Purification par chromatographie

- 4,9 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène brut à 93,9 % de pureté CLHP (normalisation interne des surfaces) et titrant à 65,5 % en poids sont purifiés par chromatographie avec 250 g de  
30 gel de silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (v/v : 75/25). Les fractions contenant le produit sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. La solution obtenue (241 g) titre à 1,3 % p/p par dosage en CLHP. La pureté par CLHP est de 99,4 % (rendement de purification de 97 %).

**EXEMPLE 8** – Purification par cristallisation dans le diisopropyléther (DIPE)

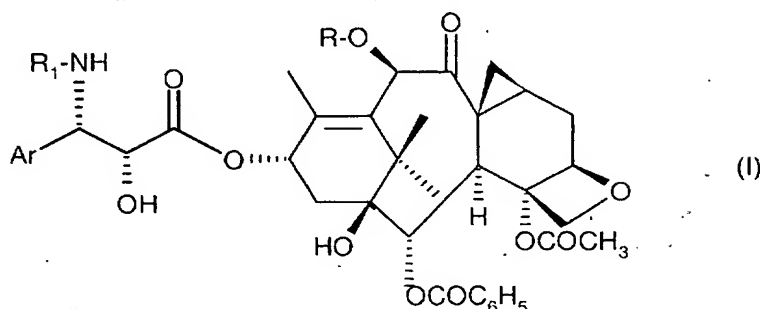
23 g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène brut à 91 % de pureté par HPLC et titrant à 77,5 % en poids sont mis en solution dans environ 640 ml d'acétate d'éthyle et la phase organique obtenue est lavée deux fois avec 255 ml d'eau. La solution est alors concentrée sous pression réduite à environ 30°C jusqu'à un volume résiduel d'environ 74 ml. 222 ml de diisopropyléther sont alors ajoutés à la solution en 4 à 7 heures à température ambiante puis la suspension obtenue est refroidie à 2°C. La suspension est refroidie et le gâteau de produit est lavé avec 36 ml de diisopropyléther. Après séchage sous pression réduite à 25°C, on obtient 17,6g de 4,10 $\beta$ -diacétoxy-2 $\alpha$ -benzoyloxy-5 $\beta$ ,20-époxy-1,13 $\alpha$ -dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène purifié à environ 97 % de pureté et titrant à 89,3 % en poids (rendement de 88 %).

On reproduit l'exemple 8 avec différents solvants de recristallisation.

Exemple	Conditions	RR %	ETHYLEN-1 %	ETHYLEN-2 %
8	AcOEt / DIPE 27/75	88	0,3	-
9	MeOH / DIPE 70/30	82	1,7	0,2
10	MeOH / toluène 50/50	47	0,3	0,2
11	AcOEt/ DIPE 50/50	88	0,2	-

REVENDICATIONS

1 – Procédé de préparation du composé de formule (I)



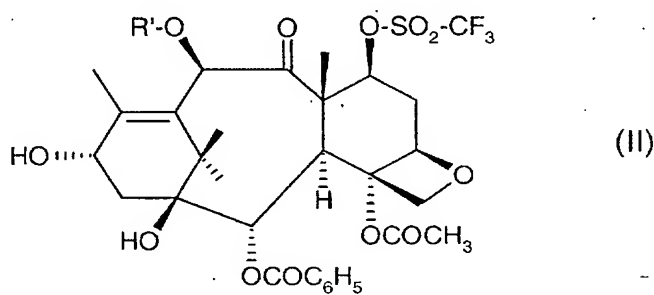
dans laquelle

5 Ar représente un radical aryle,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone

par un procédé consistant à mettre en contact le composé de formule (II)



10

dans lequel R' est un groupe protecteur de la fonction hydroxyle lorsque dans la formule (I) R représente l'hydrogène ou un des groupes cités pour R avec une base faible choisie parmi les tamis moléculaires puis successivement ou préalablement à condenser un précurseur de la chaîne latérale et enfin à déprotéger les fonctions hydroxyles éventuellement protégées caractérisée en ce que la réaction de cyclopropanation a lieu dans le sulfolane.

15

2 – Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R est un radical acétyle, R<sub>1</sub> est un radical tertbutoxycarbonyle et Ar est un radical phényle.

3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence de tamis moléculaire 4A en poudre activée.

20

4 – Procédé selon les revendications 1 et 3 caractérisé en ce que l'on utilise un rapport pondéral entre le tamis moléculaire et le composé de formule (II) d'environ 100 % en poids.

5 – Procédé selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le sulfolane  
5 contient 2 à 5 % en poids d'eau.

6 – Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le sulfolane contient environ 4% d'eau.

7 – Procédé selon les revendication 1 à 6 caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

10 8 – Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que la température de réaction est d'environ 60°C.

9 – Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le produit brut est isolé par addition d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel, filtration du tamis moléculaire, concentration du milieu réactionnel, puis cristallisation par ajout d'eau.

15 10 – Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que après isolement le produit brut est purifié par recristallisation dans un solvant ou mélange de solvant choisi parmi le méthanol, le méthanol en mélange avec le diisopropyléther, le méthanol en mélange avec le toluène, le sulfolane en mélange avec le toluène, le chlorure de méthylène en mélange avec le diisopropyléther, ou l'acétate d'éthyle en  
20 mélange avec le diisopropyléther.

11 Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que le produit brut est purifié par un mélange d'acétate d'éthyle et d'isopropyléther selon un ratio d'environ 25/75 v/v.

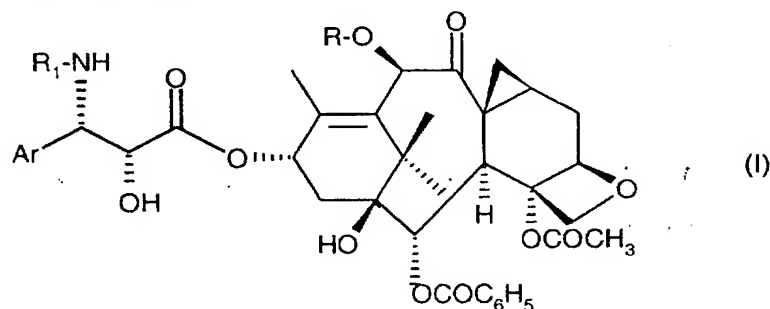
12 – Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le précurseur de la  
25 chaîne latérale est choisi par les dérivés de la  $\beta$ -phénylisosérine protégée en position 2', les oxazolidines ou les  $\beta$ -lactames.

13 – Procédé de préparation d'un intermédiaire de formule générale (III)



# REVENDICATIONS

1 – Procédé de préparation du composé de formule (I)



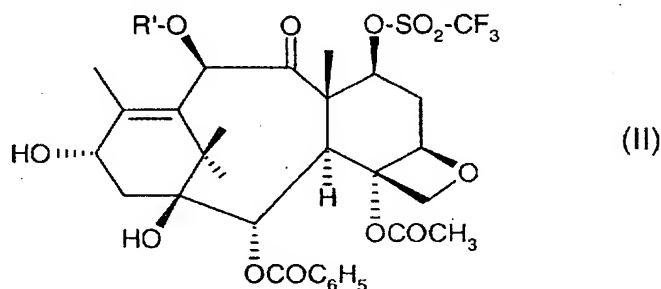
dans laquelle

5 Ar représente un radical aryle,

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, alcoxyacétyle ou alcoyle,

R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone

par un procédé consistant à mettre en contact le composé de formule (II)



10

dans lequel R' est un groupe protecteur de la fonction hydroxyle lorsque dans la formule (I) R représente l'hydrogène ou un des groupes cités pour R avec une base faible choisie parmi les tamis moléculaires puis successivement ou préalablement à condenser un précurseur de la chaîne latérale et enfin à déprotéger les fonctions hydroxyles éventuellement protégées caractérisée en ce que la réaction de cyclopropanation a lieu dans le sulfolane.

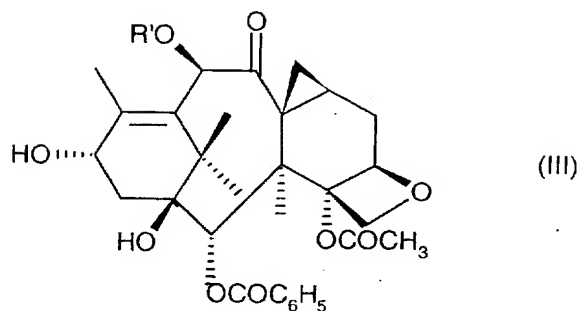
15

2 – Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R est un radical acétyle, R<sub>1</sub> est un radical tertbutoxycarbonyl et Ar est un radical phényle.

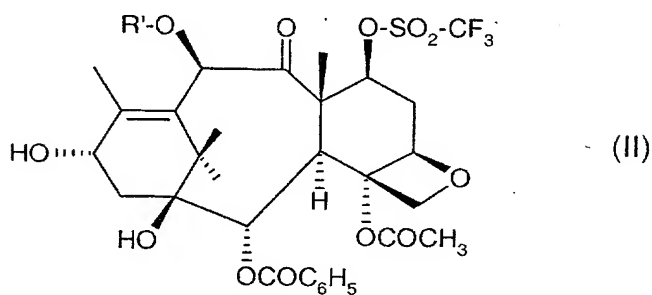
3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence de tamis moléculaire 4A en poudre activée.

20

12



dans laquelle  $R'$  a la même signification que dans la formule (II) de la revendication 1  
par mise en contact d'un dérivé de formule générale (II)



- 5 avec un tamis moléculaire caractérisé en ce que le procédé est mis en œuvre dans le sulfolane.

4 – Procédé selon les revendications 1 et 3 caractérisé en ce que l'on utilise un rapport pondéral entre le tamis moléculaire et le composé de formule (II) d'environ 100 % en poids.

5 – Procédé selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que le sulfolane contient 2 à 5 % en poids d'eau.

6 – Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le sulfolane contient environ 4% d'eau.

7 – Procédé selon les revendication 1 à 6 caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

8 – Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que la température de réaction est d'environ 60°C.

9 – Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le produit brut est isolé par addition d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel, filtration du tamis moléculaire, concentration du milieu réactionnel, puis cristallisation par ajout d'eau.

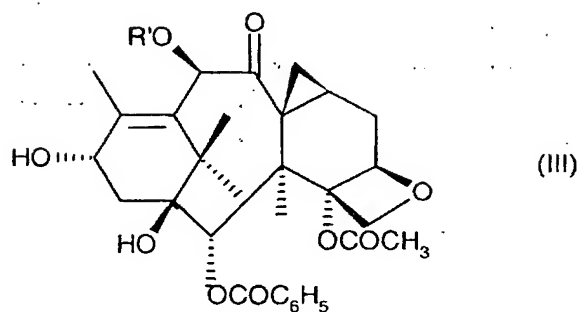
10 – Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que après isolement le produit brut est purifié par recristallisation dans un solvant ou mélange de solvant choisi parmi le méthanol, le méthanol en mélange avec le diisopropyléther, le méthanol en mélange avec le toluène, le sulfolane en mélange avec le toluène, le chlorure de méthylène en mélange avec le diisopropyléther, ou l'acétate d'éthyle en mélange avec le diisopropyléther.

11 Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que le produit brut est purifié par un mélange d'acétate d'éthyle et d'isopropyléther selon un ratio d'environ 25/75 v/v.

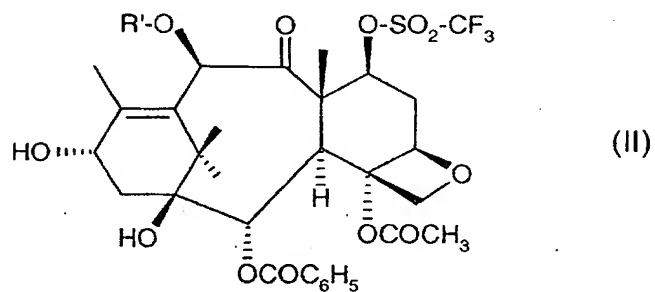
12 – Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le précurseur de la chaîne latérale est choisi par les dérivés de la  $\beta$ -phénylisosérine protégée en position 2', les oxazolidines ou les  $\beta$ -lactames.

13 – Procédé de préparation d'un intermédiaire de formule générale (III)

13



dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (II) de la revendication 1  
par mise en contact d'un dérivé de formule générale (II)



- 5 avec un tamis moléculaire caractérisé en ce que le procédé est mis en œuvre dans le sulfolane.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

  
N° 11235\*03
**DÉPARTEMENT DES BREVETS**
 26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
 75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1.../1...
 (À fournir dans le cas où les demandeurs et  
 les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		FRAV2003-0008
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0304613
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)		
Procédé de préparation du 4,10béta-diacétoxy-2alpha-benzoyloxy-5béta,20-époxy-1,13alpha-dihydroxy-9-oxo-19-norcyclopropa[g]tax-11-ène		
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b>		
<b>1</b>	<b>Nom</b>	DIDIER
	<b>Prénoms</b>	Eric
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	24 rue de la Glacière
	<b>Code postal et ville</b>	75013 PARIS
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		
<b>2</b>	<b>Nom</b>	AMOURET
	<b>Prénoms</b>	Guy
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	112 rue Emile Zola
	<b>Code postal et ville</b>	94260 FRESNES
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		
<b>3</b>	<b>Nom</b>	
	<b>Prénoms</b>	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	
	<b>Code postal et ville</b>	
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>Aventis Pharma S.A.</b>          Fondé de Pouvoir       </div>  <b>Magali LE PENNEC</b>
Antony, le 14 avril 2003		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**